Aus der Abteilung für Cytopathologie der Universität Düsseldorf

(Leiter: Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer)

WUCHSFORMEN VON TUMORZELLEN IN ERGÜSSEN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Waltraud Schlieper

1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Cytopathologie der Universität Düsseldorf

(Leiter: Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer)

WUCHSFORMEN VON TUMORZELLEN IN ERGÜSSEN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Waltraud Schlieper

1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Berger

Referent
gez.: Prof. Dr. Dr. Pfitzer

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Fischer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Material und Methode
2.1. Material
2.2. Klinische Vorgeschichte
2.3. Methode

3. Ergebnisse
3.1.1. Ovarialcarcinome
3.1.2. Zellverbände
3.1.3. Einzelzellen
3.1.4. Kerngröße, -form und Nucleolengröße
3.1.5. Zellgröße und Vacuolenbildung
3.1.6. Psammomkörper
3.1.7. Mesothelzellproliferationen
3.1.8. Therapiefolgen

3.2.1. Mammacarcinome
3.2.2. Zellverbände und Einzelzellen
3.2.3. Nucleolen und Mitosen

3.3.1. Bronchialcarcinome
3.3.2. Zellverbände und Einzelzellen
3.3.3. Nucleolen und Mitosen
3.3.4. Emperipolesis

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

In der Literatur wird eine Vielfalt an Wuchsformen von Tumorzellen in Ergüssen beschrieben. Verschiedentlich wurde versucht, daraus Hinweise auf den Primärtumor abzuleiten. So wurden von SPRIGGS schon 1957 kleine plasmaarme Zellen in mosaikartiger Anordnung dem Oat-Cell-Carcinom der Lunge zugeordnet. In den sehr unterschiedlichen Verbänden von Ovarialcarcinomen können gelegentlich Psammomkörper die Tumor-Diagnose erleichtern (PFITZER, 1973). Von DANNER und GMELICH wurde 1975 die Ketten- oder Tandembildung, auch "Indian file" genannte Anordnung der Tumorzellen für das lobuläre Mammacarcinom reklamiert, während im gleichen Jahr die Gruppe um JOHNSTON (1975) dieser Wuchsform 28 % der infiltrativen duktalen Carcinome zuordnete. Ein Jahr später wurden ähnliche wirbelkörper- und gelegentlich zwiebelschalenartige Wuchsformen mit dem Oat-Cell-Carcinom der Lunge in Zusammenhang gebracht (SALHADIN und NASIELL, 1976), wiederum ohne daß sich dies als durchgehendes Charakteristikum erwiesen hätte.

In der Regel beurteilt man Ergüsse cytologisch nach einem von zwei Prinzipien: Entweder nach dem Gesamteindruck, oder, wenn dieser nicht eindeutig ist, nach den Extremformen, wobei die anderen Komponenten meist weitgehend vernachlässigt werden. Wir versuchten deshalb eine semiquantitative, konventionelle Auswertung routinemäßig hergestellter Präparate, bei der die Kriterien der Gesamtpopulation berücksichtigt wurden.

2. Material und Methode

2.1. Material

In den Jahren 1978 bis 1980 wurden in der Abteilung der Cytopathologie des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf 1.625 cytologische Untersuchungen von Ergüssen aus serösen Körperhöhlen durchgeführt. In 350 der Fälle (21,5 %) wurden Tumorzellen gefunden. Von diesen positiven Befunden wurden 55 % der Fälle histologisch bestätigt.

2.2. Klinische Vorgeschichte

Für die Untersuchung standen die Krankenblätter aller 350 Patienten zur Verfügung. Es wurden die Anamnesen sowie folgende klinischen Befunde berücksichtigt: Röntgenbefunde, Sonografien, Computertomografien, Bronchoskopien und Laborbefunde.

2.3. Methode

Cytologie:
Die Punktate wurden zunächst zentrifugiert, ausgestrichen und mit Merckofix® -Spray fixiert. Anschließend wurden von dem Untersuchungsmaterial zwei Papanicolaou-Präparate (PAP) und ein May-Grünwald-Giemsa-Präparat (MGG) angefertigt. Bei blutigem Material wurden wegen der besseren Beurteilbarkeit zwei MGG-Präparate und ein PAP-Präparat hergestellt.

In den Punktaten befindliche Gerinnsel wurden vor der Zentrifugation entnommen, mit Formalin fixiert und zur Anfertigung von Schnitten anschließend in Paraffin gegeben. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Für die Auswertung wurden drei große Gruppen maligner Tumoren ausgewählt, die besonders häufig Ascites bzw. Pleuraergüsse verursachen. Diese Gruppen wurden semiquantitativ ausgewertet. Dabei wurden die Präparate erneut mikroskopiert und teilweise fotografiert. Berücksichtigt wurden folgende Kriterien:

Verbände mit ihren besonderen Zellanordnungen
Kerngröße
Nucleolengröße
Mitosen
Zellgröße
Vacuolenbildung
Psammomkörper
Mesothelproliferationen
Therapiefolgen

Histologie:
Berücksichtigt wurden die Diagnosen verschiedener pathologischer Institute, deren Terminologie nicht immer übereinstimmte und bei den Mamma- und Ovarialcarcinomen nicht mit der Einteilung der WHO zur Deckung zu bringen war.

Eine Überprüfung der Präparate war nur in den 193 Fällen möglich, die am Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf untersucht worden waren.

3. Ergebnisse

3.1.1. Ovarialcarcinome (Abb. 1 - 10)

Von den 350 tumorösen Ergüssen gingen 53 (15 %) auf einen Primärtumor im Ovar zurück. Dabei ist der Ascites die bei weitem häufigste Ergußform, es treten aber auch solitäre Pleuraergüsse auf (Tab. I). Von den 53 Fällen eines Ovarialcarcinoms wurde in 36 Fällen (68 %) ein positiver Ascites, in 10 Fällen (19 %) lediglich ein positiver Pleuraerguß und in 7 Fällen (13 %) sowohl ein Ascites als auch ein Pleuraerguß mit Tumorzellen gefunden.

Histologisch handelt es sich bei den 53 Ovarialcarcinomen um 14 (26 %) papilläre Carcinome, 17 (32 %) Adenocarcinome, 10 (19 %) mäßig bzw. wenig differenzierte Carcinome und 12 (23 %) nicht zu klassifizierende Tumoren. Von 72 % der papillären Carcinome standen die histologischen Präparate zur Verfügung; beim Adenocarcinom waren es 30 % und beim mäßig bzw. wenig differenzierten Carcinom hatten wir bei 20 % die Möglichkeit eines Vergleichs der histologischen und cytologischen Befunde. Betrachtet man die einzelnen cytologischen Charakteristika getrennt, so ergeben sich folgende Überlegungen:

3.1.2. Zellverbände

Viele maligne Tumoren, in erster Linie Adenocarcinome verschiedenen Ursprungs, bilden mit großer Häufigkeit Verbände, die aus einer sehr unterschiedlich großen Zahl von Zellen zusammengesetzt wein können (3 - 60 Zellen, Abb. 1). Derartige Zellverbände können mehr oder weniger unregelmäßig angeordnet und so dick sein, daß sie fotografisch nicht in eine Ebene gebracht werden können (Abb. 1). Die Anordnung kann zapfenförmig (Abb. 1f), papillär (Abb. 1a, 2b),

kugelig (Abb. 1d, 7d) oder kettenförmig (Abb. 9b) sein. Beim Ovarialcarcinom fanden sich bei den verschiedenen Carcinomtypen in 38 Fällen Zellverbände mit unterschiedlicher Häufigkeit (Tab. II). Beim papillären Carcinom waren die Verbände vorwiegend kugelig bis zapfenförmig, beim Adenocarcinom vorwiegend zapfenförmig bis papillär. Kettenförmige Verbände wurden beim Ovarialcarcinom nur in geringer Anzahl (6 - 7 %), und zwar ausschließlich bei differenzierten Formen gefunden.

Die Variabilität der verschiedenen Wuchsformen ist daher recht unterschiedlich; in einzelner Fällen treten bei ein und derselben Patientin sowohl Einzelzellen als auch lockere Zellgruppen und Verbände der verschiedenen Wuchsformen auf (Abb. 6a). Als extremes Gegenbeispiel findet man beim Ovarialcarcinom gelegentlich Verbände aus kleinen, sehr monomorphen Zellen, die Hohlkugeln mit scheiben- oder keulenförmigen Sprossungen bilden, und die an Opuntienblätter erinnern (Abb. 8a - d).

3.1.3. Einzelzellen

Nur gelegentlich liegen die Tumorzellen von Ovarialcarcinomen einzeln vor. Ihr Cytoplasma ist in der Regel unscharf begrenzt und schmal, so daß die Kern-Plasma-Relation verändert ist (Abb. 4a - b). Der Kern ist vorherrschend und zeigt die Tumoren kennzeichnenden Merkmale, wie Anisonucleose, Hyperchromasie, grobkörnige Chromatinverklumpung und Pleomorphismus hinsichtlich der Zellpopulation. Die Nucleoli sind verschiedenartig; sie erscheinen einzeln bis multipel, haben irreguläre Konturen und sind unregelmäßig im Nucleus verteilt. Psammomkörper traten bei diesen Gruppen naturgemäß nicht auf. Die Mitosen (Tab. II) finden sich beim Einzelzelltyp in 50 % der Fälle am häufigsten. Es handelt sich dabei sowohl um normale als auch um atypische Mitosen (Abb. 3a - c). Die Einzelzellen sind nach unseren Untersuchungen beim undifferenzierten Ovarialcarcinom am

UNIV. LEIDEN KIEL

Abb. 1 Unterschiedliche Zellverbände im Ascites bei Ovarialcarcinomen

a) Kleiner, papillärer Verband, 67jährige Patientin. MGG 560x
b) Kugeliger-papillärer Verband, 73jährige Patientin. MGG 560x
c) Größerer, kugeliger Verband, 75jährige Patientin. PAP 560x
d) Kugeliger Verband, 51jährige Patientin. PAP 560x
e) Mehrere zusammengelagerte kleine Verbände, 67jährige Patientin. PAP 560x
f) Großer, zapfenförmiger Verband, 51jährige Patientin. PAP 560x

a
b
c
d
e
f

Abb. 2 Ovarialcarcinome

a) Zapfenförmige Verbände im Pleuraerguß einer 51jährigen Patientin. PAP 560x

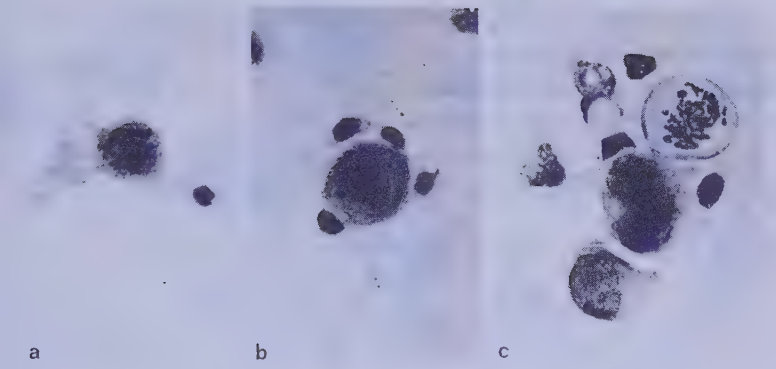
b) Papillärer Verband im Ascites eines histologisch papillären Ovarialcarcinoms von einer 71jährigen Patientin. PAP 560x

b

Abb. 3 Ovarialcarcinome

a) - b) Atypische Mitosen bei einer 73jährigen Patientin im Ascites. PAP 560 u. 920x

c) Mitose im Pleuraerguß eines histologisch gesicherten Adenocarcinoms bei einer 66jährigen Patientin. MGG 920x

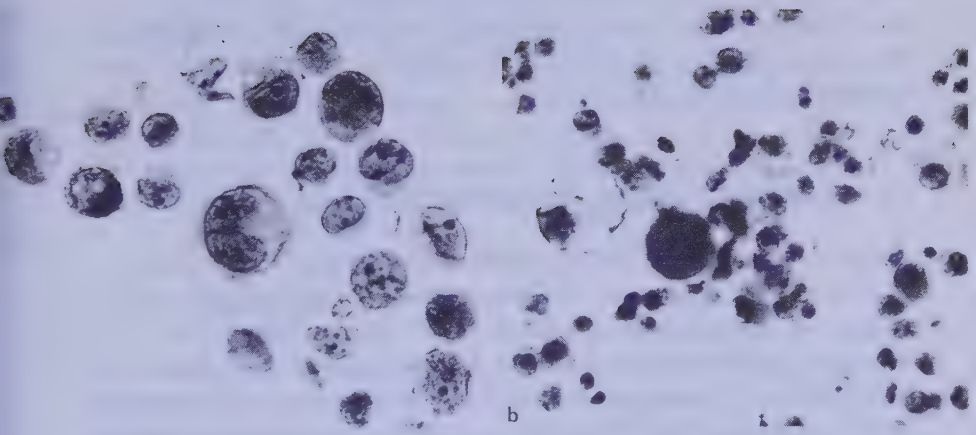


a b c

Abb. 4 Ovarialcarcinome

a) Einzelzellen mit vergrößerten Nucleoli im Ascites einer 62jährigen Patientin. PAP 920x

b) Einzelzellen mit schmalem Cytoplasmasaum am Ascites eines histologisch gesicherten Adenocarcinoms bei einer 73jährigen Patientin. PAP 560x


b

häufigsten (100 %) zu finden. Daneben treten aber bei dieser Gruppe in 90 % der Fälle auch einzelne lockere Verbände auf. Alle Übergänge von recht geschlossenen, kugeligen über papilläre Verbände bis zu Einzelzellen zeigt der Fall einer 54jährigen Patientin (Abb. 7a - d). Histologisch handelt es sich um ein papilläres Carcinom (Abb. 7e - f).

3.1.4. Kerngröße, -form und Nucleolengröße

Die meisten malignen Zellen in Ergüssen haben vergrößerte Kerne. Dies trägt zur Verschiebung der Kern-Plasma-Relation bei. In einigen der schleimproduzierenden Krebszellen kann jedoch das Cytoplasma verbreitert sein und die Kern-Plasma-Relation braucht dann nicht auffallend verändert zu sein. Die Kernform der meisten Zellen metastasierender Carcinome in Ergüssen ist rund oder oval mit glatten Grenzen. Gelegentlich kann ein irregulärer Kernumriß beobachtet werden. Oftmals sind die Kerne an den Rand der Zellen gedrängt.

Ein auffallendes Zeichen der Atypie ist die Vergrößerung der Nucleoli. Die vergrößerten Kernkörperchen in malignen Zellen sind teilweise entrundet und häufig auch in der Mehrzahl vorhanden, sie treten jedoch auch einzeln auf (Abb. 4a, 9a). Bei unseren Untersuchungen wurden vergrößerte Nucleoli beim mäßig bzw. wenig differenzierten Ovarialcarcinom mit 60 % der Fälle am häufigsten beobachtet (Tab. II), sie lagen jedoch auch in jeweils einem Drittel der differenzierten Tumortypen vor.

3.1.5. Zellgröße und Vacuolenbildung

Wie bekannt, sind die Zellen beim mäßig bzw. wenig differenzierten Carcinom oft klein, während sie beim Adenocarcinom und papillären Carcinom infolge von reichlich Cytoplasma eine gigantische Größe annehmen können (Abb. 5a - d). Das Cytoplasma ist in diesen Fällen

häufig vollständig mit unterschiedlich großen Vacuolen ausgefüllt oder die Zellen können in Form von Siegelringzellen erscheinen. Ist die Cytoplasmamembran geplatzt, so kann Schleim in die Flüssigkeit austreten. Allerdings kann man beim Auftreten von Vacuolen nicht unbedingt auf ein malignes Geschehen schließen, da sie in Form hydropischer Flüssigkeitseinlagerungen auch in benignen Zellen, wie z.B. Makrophagen und Mesothelzellen, vorkommen, dann allerdings eine mäßige Vergrößerung nicht überschreiten. Schleimfärbungen zeigen, daß auch in den schleimbildenden Tumorzellen ein Großteil der Vacuolen solchen hydropischen Einlagerungen entsprechen und nicht durch Schleimeinlagerungen allein bedingt sind.

3.1.6. Psammomkörper

Bei Psammomkörpern handelt es sich um konzentrisch geschichtete Körper von runder bis ovaler Form, 20 - 50 µm Größe und häufiger Kalkeinlagerung (Abb. 6a - b). Sie bleiben in der May-Grünwald-Giemsa-Färbung ungefärbt und wirken häufig kristallin. Sie sind dann besonders leicht zu erkennen. Man findet sie bevorzugt bei metastasierenden Tumoren der Ovarien, papillären Schilddrüsencarcinomen, aber auch bei carcinomatösen Mesotheliomen, bronchioloalveolären Adenocarcinomen und in Einzelfällen anderer Primärtumoren.

Bei unseren Untersuchungen an Ovarialcarcinomen fanden sich Psammomkörper nur bei differenzierten Tumoren, und zwar in 24 % beim Adenocarcinom und zu 21 % beim papillären Carcinom (Tab. II). Beim mäßig bzw. wenig differenzierten Carcinom fanden wir keine Psammomkörper.

Abb. 5 Ovarialcarcinome mit Vacuolisierung des Cytoplasmas

a) Stark vergrößerte und vacuolisierte Zellen im Ascites einer 51jährigen Patientin. PAP 560x

b) Vacuolisierte und stark vergrößerte Zellen im Pleurapunktat einer 71jährigen Patientin. PAP 560x

c) Vacuolisierte Zellen im Ascites einer 56jährigen Patientin. MGG 560x

d) Stark vergrößerte und vacuolisierte Zellen im Ascites einer 51jährigen Patientin. PAP 560x

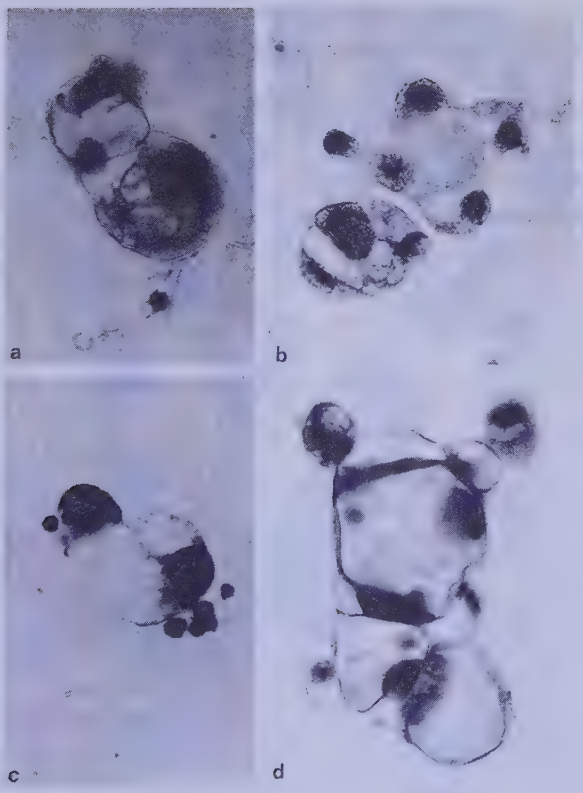

a
b
c
d

Abb. 6 Ovarialcarcinome mit Psammomkörpern

a) Psammomkörper im Ascites einer 56jährigen Patientin. MGG 230x

b) Psammomkörper im Pleuraerguß einer 43jährigen Patientin mit Ovarialcarcinom. MGG 560x

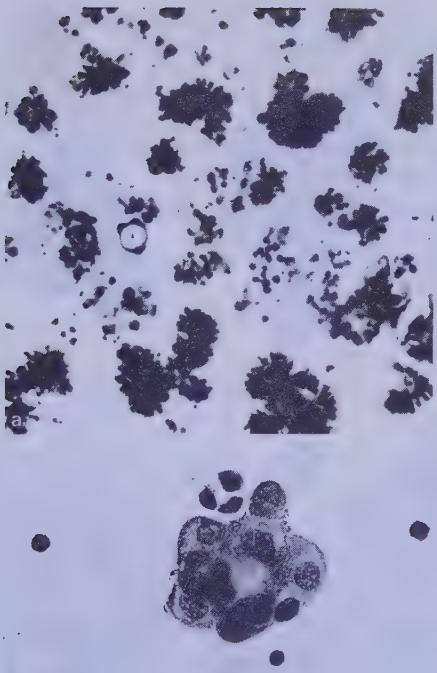

a
b

Abb. 7 Ovarialcarcinome

a) - d) Unterschiedliche Wuchsformen im Ascites
einer 54jährigen Patientin. MGG 560x

e) - f) Histologie des Tumors im Operationspräparat. HE 35 u. 230x

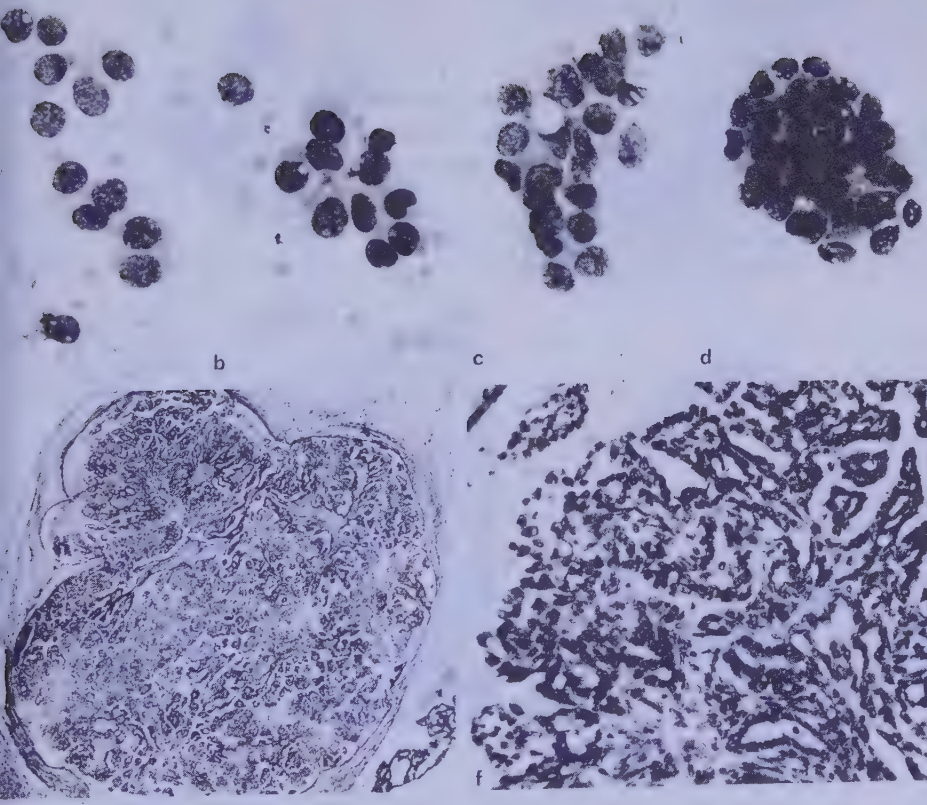
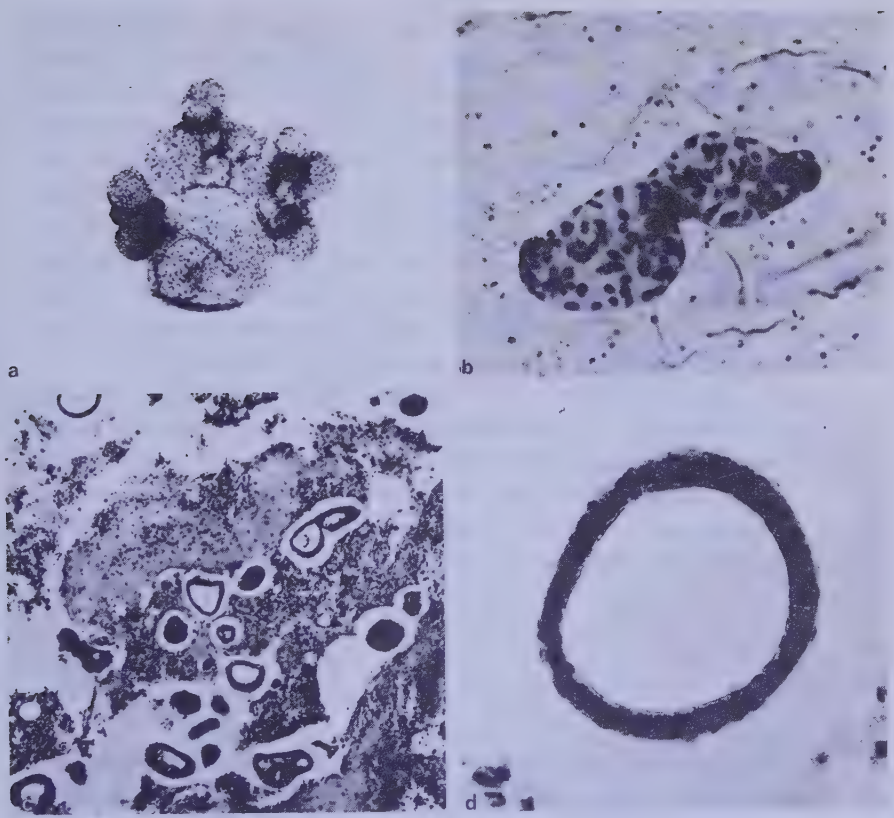

b
c
d
f

Abb. 8 Ovarialcarcinome

a) Hohlkugelförmige, scheinbar sprossende Verbände im Ascites einer 56jährigen Patientin. PAP 90x

b) Vergleichbare Verbände im Ascites einer 55jährigen Patientin. PAP 230x

c) - d) Schnitte des Gerinnsels aus dem Pleuraerguß einer 71jährigen Patientin. HE 90 u. 560x


a
b
d

3.1.7. Mesothelzellproliferationen

Mesothelzellen sind meist rund oder oval und zwischen 10 und 20 µm groß. Sie treten sowohl einzeln als auch in Gruppen auf. Bei Reizen unterschiedlichster Art erfahren Mesothelzellen charakteristische Veränderungen (Abb. 9d - e), und häufig treten Degenerationen auf. Das Cytoplasma verliert dabei seine homogene Struktur und man findet Vacuolen, die in einigen Fällen so groß werden, daß sie den Kern an den Zellrand drängen, so daß die Zellen die Form der Pseudo-Siegelringzellen annehmen. Der Kern zeigt eine scharf begrenzte Kernmembran; die Kerne werden blaß und das Chromatin grobkörnig. Degenerativ veränderte Deckzellen können selbstverständlich gleichzeitig mit Zellen metastasierender Tumoren auftreten (Abb. 9a - f) und bereiten dann große Schwierigkeiten bei der Differenzierung. Allein findet man sie auch bei anderen Erkrankungen, die zur Ergußbildung führen, wie z.B. der Leberzirrhose oder nach Lungeninfarkt. Bei der chronisch ambulanten Peritonealdialyse treten sie in Form abnormer Mesothelzellen und -Proliferate auf und bieten einen Überblick ihrer Entwicklungsmöglichkeiten und großen Formvariabilität.

3.1.8. Therapiefolgen

Als Folgeerscheinungen einer Chemo- oder Radiotherapie wurden sowohl bei Mesothel- als auch bei Tumorzellen starke Veränderungen beschrieben. Insbesondere sind die Zellen vergrößert und vacuolisiert (Abb. 10a - d). Sie können bizarre Formen annehmen. Da aber dieselben Veränderungen auch unabhängig von der Therapie auftreten können, ist eine präzise Abgrenzung nicht möglich. Die manchmal bizarren Formenunterschiede sowie das Bild einer Karyorrhexis mit zahlreichen Kernfragmenten inmitten eines vacuolisierten Cytoplasmas können somit nicht immer eindeutig interpretiert werden.

Abb. 9 Ovarialcarcinome

a) Mesothelzellen und eine Tumorzelle im Pleuraerguß einer 72jährigen Patientin. MGG 560x

b) Kettenförmige Verbände im Pleuraerguß einer 43jährigen Patientin. MGG 560x

c) - d) Ascites einer 54jährigen Patientin.

c) Mesothelzellen neben einem Tumorzellverband. MGG 90x

d) Tumorzellverband mit Vacuolisierung einiger Einzelzellen. MGG 560x

e) - f) Schwer zu differenzierende Verbände. PAP 560x

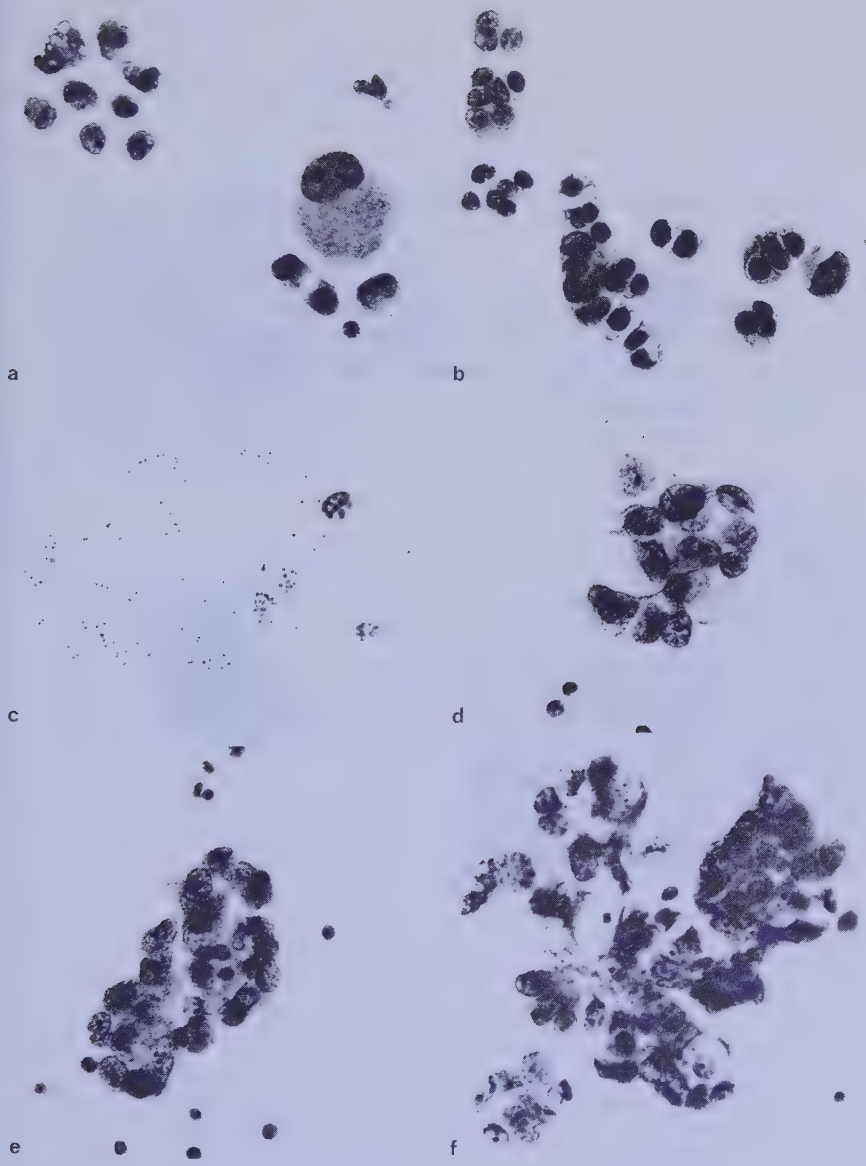

a
b
c
d
e
f

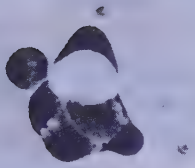
Abb. 10 Therapiefolgen an Zellen von Ovarialcarcinomen

a) Vergrößerte und teilweise vacuolisierte Zellen
im Ascites einer 56jährigen Patientin nach Therapie. MGG 560x

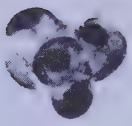
b) - d) Ascites einer 52jährigen Patientin nach Therapie.

b) - c) Mäßige Vacuolisierung MGG 560x u. PAP 560x

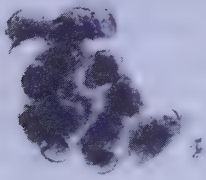
d) Histologie des Tumors HE 90x



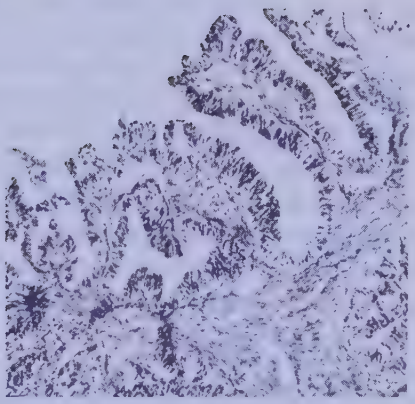
a



b



c



3.2.1. Mammacarcinome

Der Anteil der Fälle, der auf einen Primärtumor der Mamma zurückzuführen war, betrug 73 (21 %).

Von diesen wurde in 58 Fällen (79 %) ein positiver Pleuraerguß, in 7 Fällen (9,6 %) ein positiver Ascites (Abb. 11a) und in 3 Fällen (4 %) sowohl ein Ascites als auch ein Pleuraerguß mit Tumorzellen festgestellt (Tab. I).

Bei der histologischen Beurteilung wurde in 19 (26 %) der 73 Fälle lediglich ein Adenocarcinom beschrieben. In 3 Fällen (4 %) handelte es sich um ein Adenocarcinom mit scirrhöser Komponente, in 8 (11 %) um ein voll ausgebildetes scirrhöses Carcinom. In einem Fall (1,4 %) lag ein medulläres Carcinom, in 2 Fällen (2,7 %) ein Gallert-Carcinom und in 40 (55 %) der Fälle ein undifferenziertes Carcinom vor.
Im Gegensatz zum Ovarialcarcinom, bei dem wir keinen Fall von Eosinophilie zu verzeichnen hatten, fanden wir beim Mammacarcinom in 5 (7 %) der Fälle eine ausgeprägte Eosinophilie, ohne daß diese quantifiziert worden wäre.

3.2.2. Zellverbände und Einzelzellen

Beim Mammacarcinom fanden sich Zellverbände ebenfalls in unterschiedlicher Häufigkeit (Tab. III und V). Im Gegensatz zum Ovarialcarcinom, das vorwiegend zapfenförmige bis papilläre Verbände zeigte, stellten sich jedoch die Zellanhäufungen des Mammacarcinoms vorwiegend kugelig dar (Abb. 11a - c). Die Kugeln waren meist sehr groß und oft nur in sehr geringer Anzahl vorhanden. In der Cytologie fanden sich gelegentlich fetzige Anteile dieser Verbände, die infolge der Ausstrichtechnik entstanden waren. Im Gegensatz hierzu gab es auch Fälle, die vorwiegend kleinere Einheiten in Form von Kernen enthielten, die sich in vielen Fällen lockerten und schließlich in

Einzelzellen zerfielen (Abb. 11d - g). Im Gegensatz zum Ovarialcarcinom, bei dem nur eine geringe Anzahl kettenförmiger Verbände vorhanden war (6 - 7 %), betrug der Anteil beim Mammacarcinom 13 - 33 %.

Ein Zusammenhang mit dem histologischen Typ des Primärtumors, also eine Häufung bei scirrhösen Carcinomen wurde nicht erkennbar (Tab. III). Einzelzellen fanden sich beim Mammacarcinom insgesamt etwas weniger häufig als beim Ovarialcarcinom.

3.2.3. Nucleolen und Mitosen

Während betonte Nucleolen im Vergleich zum Ovarialcarcinom etwa gleich häufig auftraten, fanden sich Mitosen in weit geringerer Anzahl, nämlich nur in 4, d.h. 5,5 % der Mammacarcinome. Im Gegensatz dazu konnten beim Ovarialcarcinom in 15 % der 53 Fälle Mitosen beobachtet werden.

Abb. 11 Unterschiedliche Wuchsformen bei Mammacarcinom

a) Kugeliger Verband im Ascites einer 77jährigen Patientin. MGG 560x

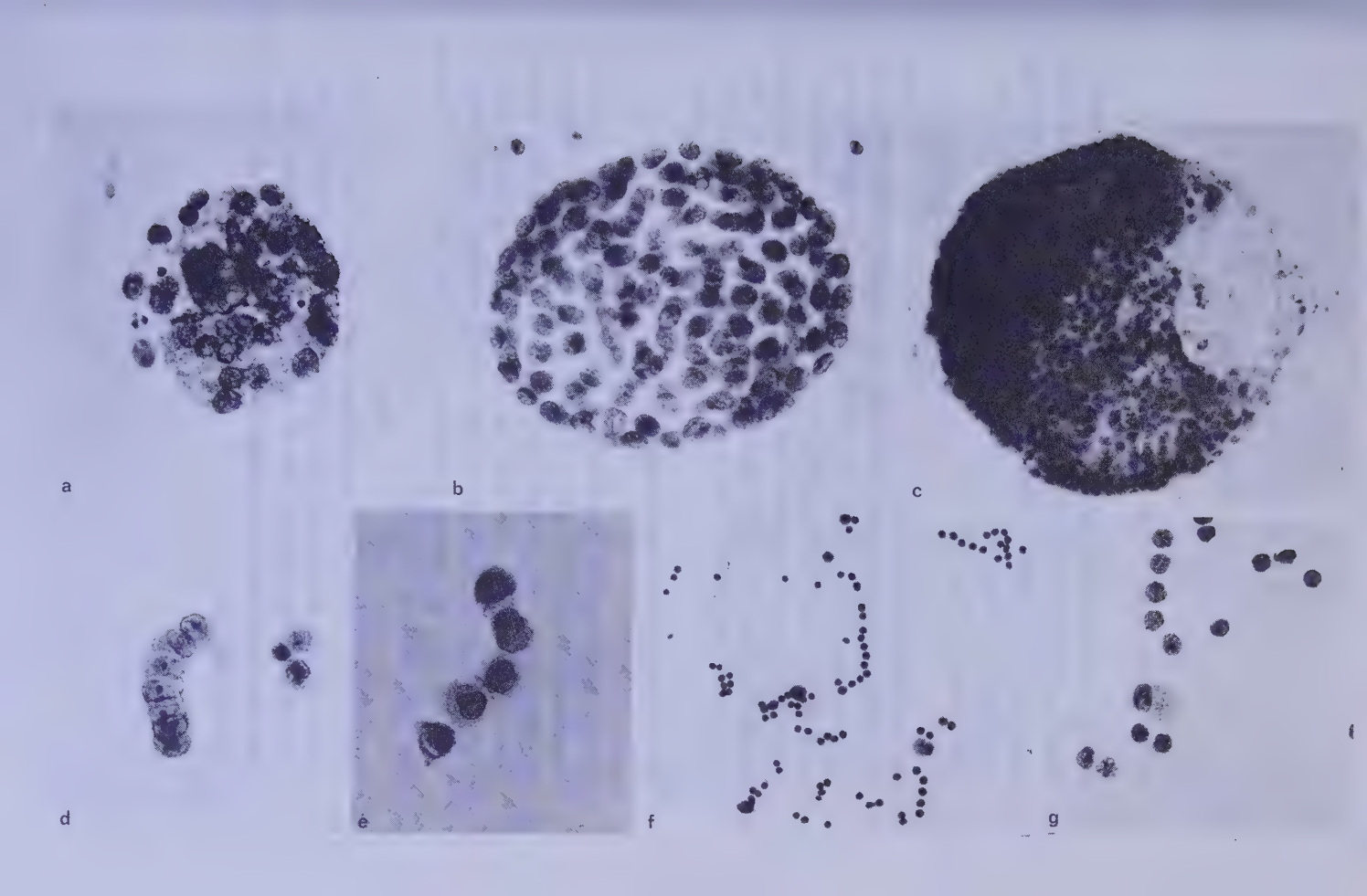
b) Großer kugeliger Verband im Pleuraerguß einer 55jährigen Patientin. PAP 560x

c) Zelldichter, kugeliger Verband im Pleurapunktat einer 73jährigen Patientin. PAP 230x

d) Kettenförmiger Verband im Pleurapunktat einer 75jährigen Patientin. PAP 560x

e) Kettenförmiger Verband im Pleurapunktat einer 57jährigen Patientin. MGG 560x

f) - g) Kleinere Einheiten von Ketten, die sich teilweise lockern, festgestellt im Pleuraerguß einer 71jährigen Patientin. PAP 230 u. 560x


a
b
c
d
e
f
g

3.3.1. Bronchialcarcinome

Von den 350 tumorösen Ergüssen gingen 67 (19 %) auf einen Primärtumor des Bronchialtraktes zurück. In 64 dieser 67 Fälle wurde ein positiver Pleuraerguß, in zwei der Fälle ein positiver Ascites und in einem Fall ein positiver Ascites bei gleichzeitigem Pericarderguß gefunden (Tab. I).

Bei den Bronchialcarcinomen handelte es sich in 7 Fällen (10 %) um ein Plattenepithelcarcinom (Abb. 12 - 14), in 18 Fällen (27 %) um kleinzellige, in 14 Fällen (21 %) um Adenocarcinome (Abb. 17) und in 6 Fällen (9 %) um großzellige Carcinome (Abb. 18 - 19). Die Möglichkeit eines Vergleichs der histologischen und cytologischen Befunde hatten wir bei 17 Fällen (25 %).

3.3.2. Zellverbände und Einzelzellen

Die Zellverbände des Bronchialcarcinoms zeigten sich ebenfalls in unterschiedlicher Häufigkeit (Tab. IV), wobei sich die einzelnen Verbände entweder zapfenförmig, papillär oder auch kugelig darstellten (Tab. V). Auffallend war, daß die Anzahl der kettenförmigen Verbände bei diesem Tumortyp recht häufig auftrat. Sowohl beim Adenocarcinom als auch beim kleinzelligen Carcinom lag die Häufigkeit bei 85 % bzw. 72 %.

Einzelzellen waren beim großzelligen Carcinom mit 33 % der sechs Fälle überraschend gering vertreten und das im Gegensatz zu den Plattenepithelcarcinomen (100 %) und den Adenocarcinomen (85 %). Die Vacuolenbildung war demgegenüber mit 71 % bei den Adenocarcinomen am ausgeprägtesten.

3.3.3. Nucleolen und Mitosen

Betonte Nucleolen traten im Vergleich zum Ovarialcarcinom etwa gleich häufig auf, und zwar in 34 % der Fälle. Auch die Zahl der Mitosen war mit 11 % der Fälle etwa gleich häufig vertreten.

3.3.4. Emperipolesis

Bei drei Fällen der 67 Bronchialcarcinome zeigte sich das aktive Eindringen von Leukocyten in das Plasma der Tumorzellen, vergleichbar der Emperipolesis von Lymphocyten in das Cytoplasma anderer Zellen. Bei den drei Fällen handelte es sich je einmal um ein Plattenepithel-, ein Adeno- und ein großzelliges Carcinom. Es ergibt sich also keine Zuordnung zur Histologie des Primärtumors.

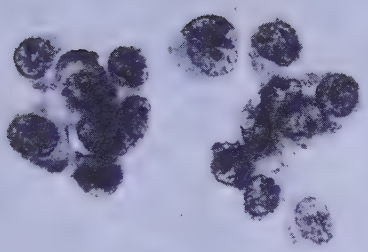
Abb. 12 Bronchialcarcinom

a) - c) Lockere, kugelige Verbände eines histologisch wenig differenzierten Plattenepithelcarcinoms im Pleuraerguß einer 69jährigen Patientin. MGG 920x

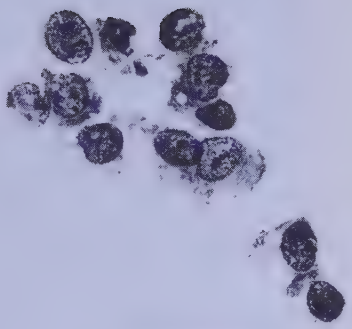
d) Kugelige, lockere Verbände im Sputum derselben Patientin. PAP 920x

e) - f) Schnitte eines Gerinnsels im Pleurapunktat des wenig differenzierten Plattenepithelcarcinoms. HE 230x

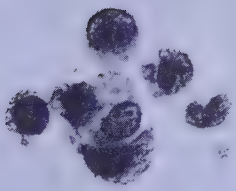
g) - h) Histologie des gleichen Falles. HE 90x



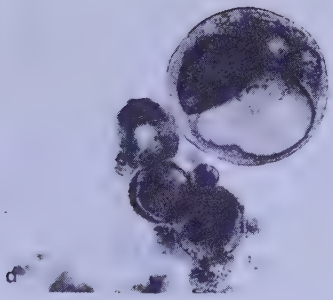
a



b



c



d

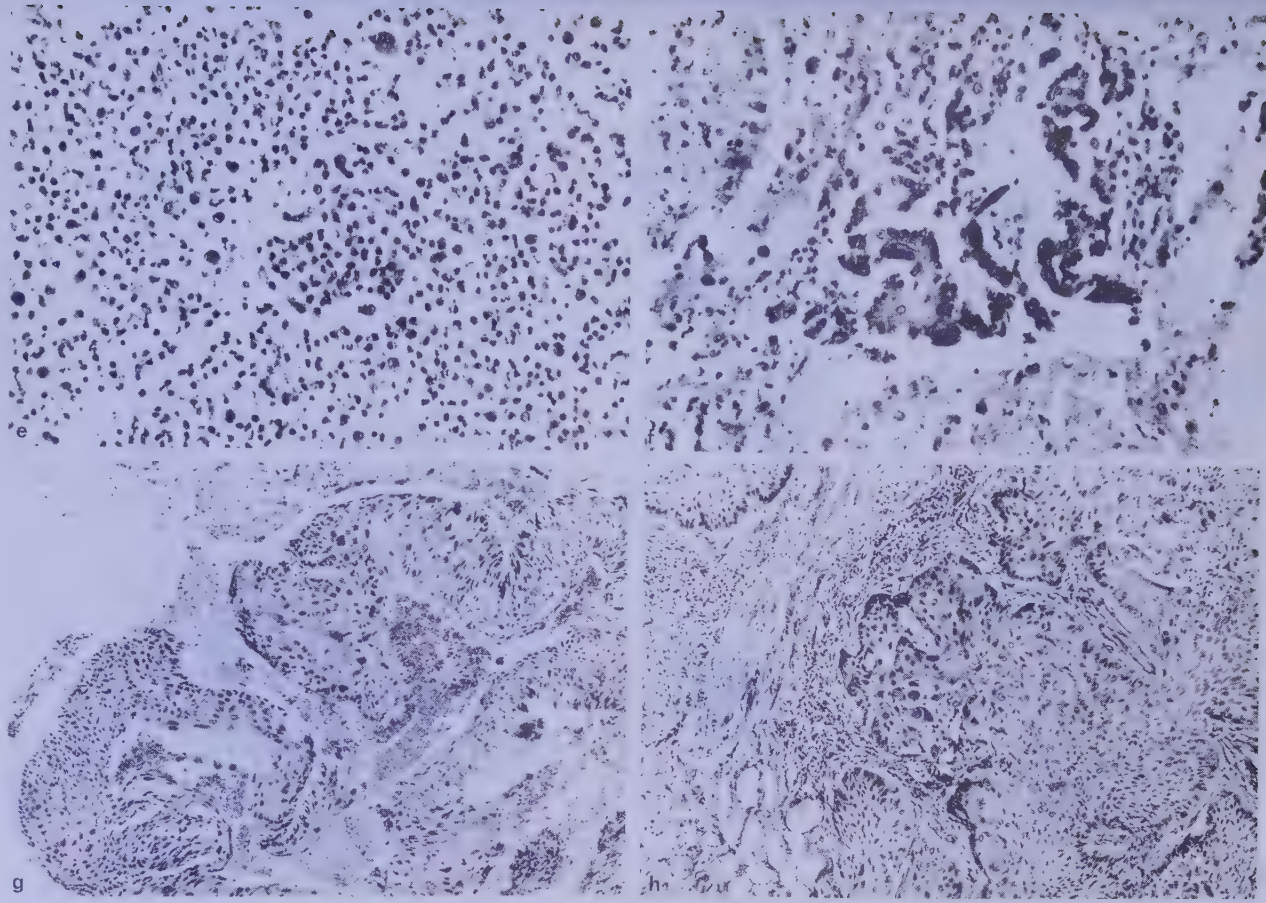

e
g
h

Abb. 13 Bronchialcarcinom

a) - d) Lockere Verbände eines histologisch gesicherten Plattenepithelcarcinoms im Pleurapunktat eines 75jährigen Patienten. PAP 560x

e) - g) Sektionshistologie des Tumors vom gleichen Patienten. HE 90 u. 230 x

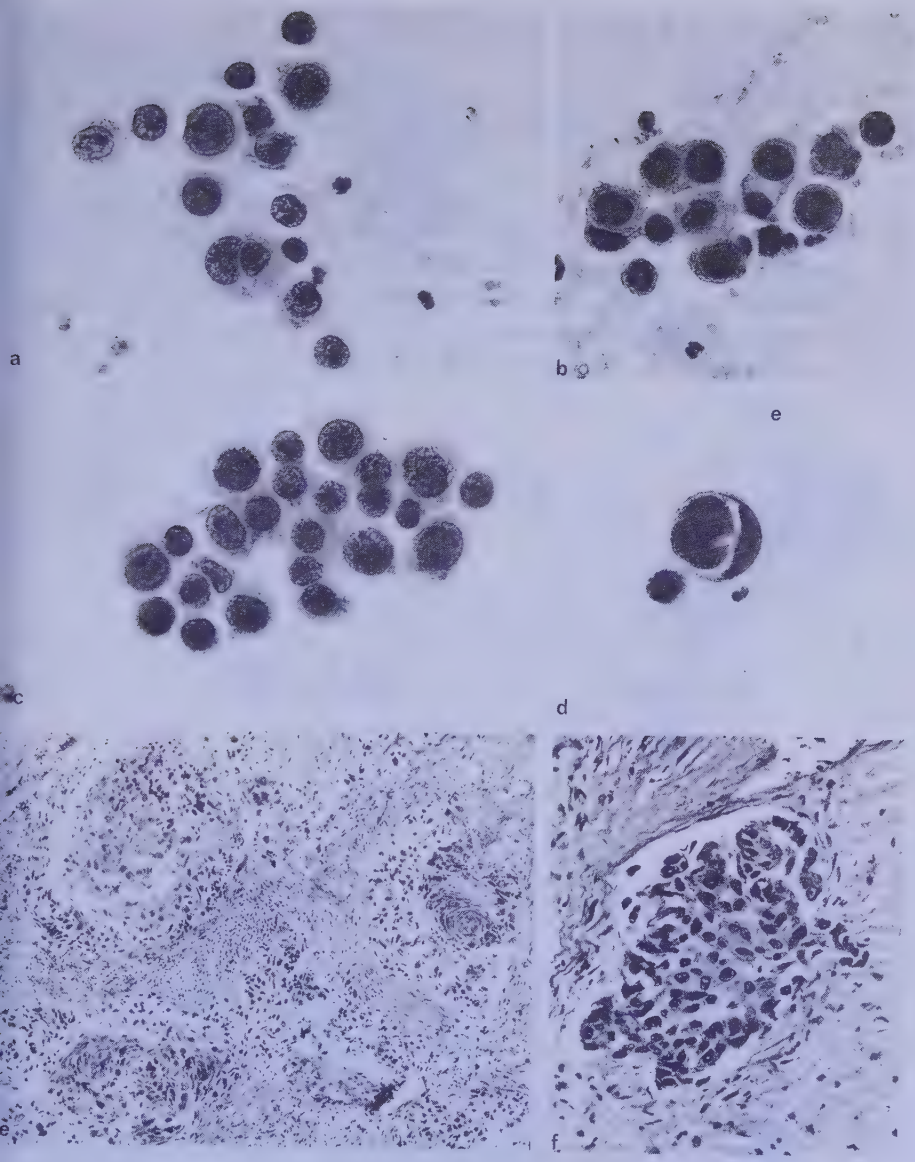

a
b
e
c
d
e
f

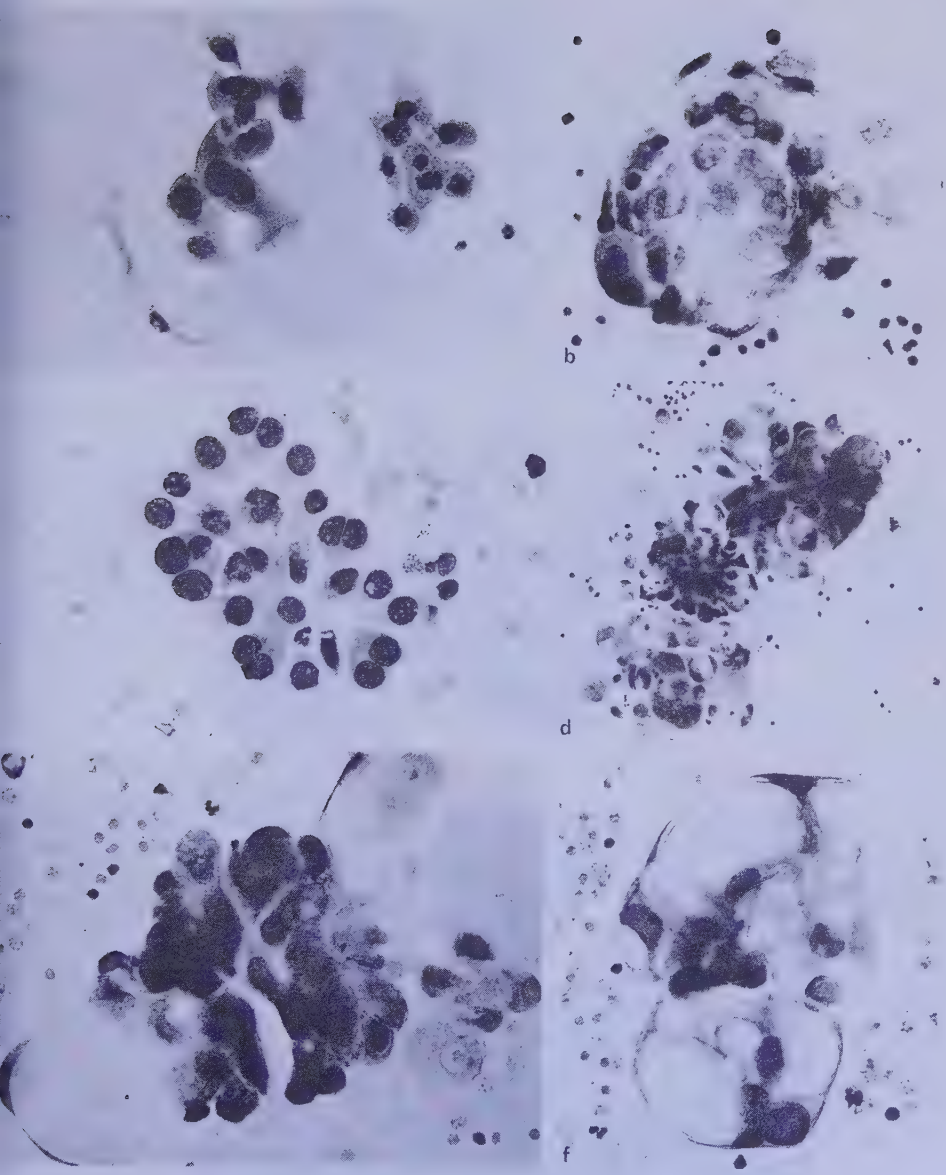
Abb. 14 Bronchialcarcinom eines 30jährigen Patienten

a) - f) Verschiedene Wuchsformen eines Plattenepithelcarcinoms im Pleurapunktat. MGG 560x

g) Zapfenförmige Wuchsform im Pleurapunktat. MGG 560x

h) Psammomkörper im Pleurapunktat. PAP 560x

i) - j) Histologischer Querschnitt eines Lymphknotens. PAP 230 u. 90x


b
d
f

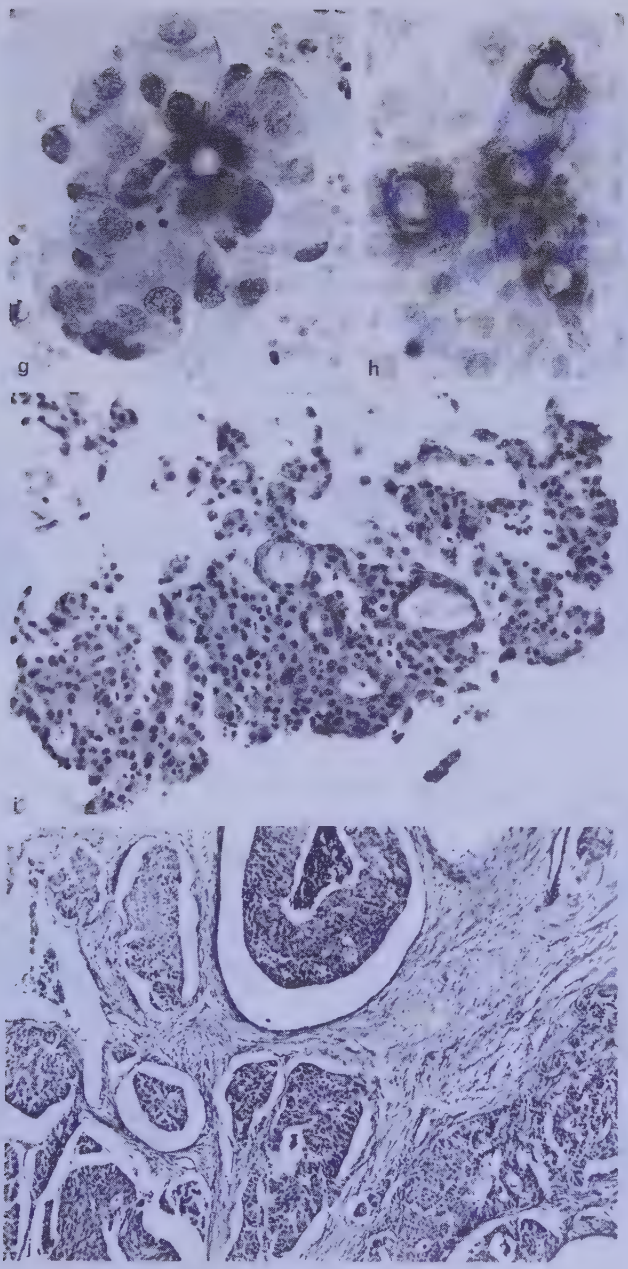

g
h
i

Abb. 15 Bronchialcarcinome

a) - b) Kettenförmig-papilläre Verbände im Pleurapunktat einer 56jährigen Patientin. Histologisch gesichertes undifferenziertes, kleinzelliges Bronchialcarcinom. PAP 560x

c) - e) Kugelig-zapfenförmige Verbände im Pleurapunktat eines 63jährigen Patienten mit histologisch gesichertem kleinzelligen Bronchialcarcinom. MGG 560x

f) Kugeliger Verband im Pleurapunktat eines 56jährigen Patienten. HE 230x

g) Kugeliger Verband im Pleurapunktat eines 68jährigen Patienten. HE 230x

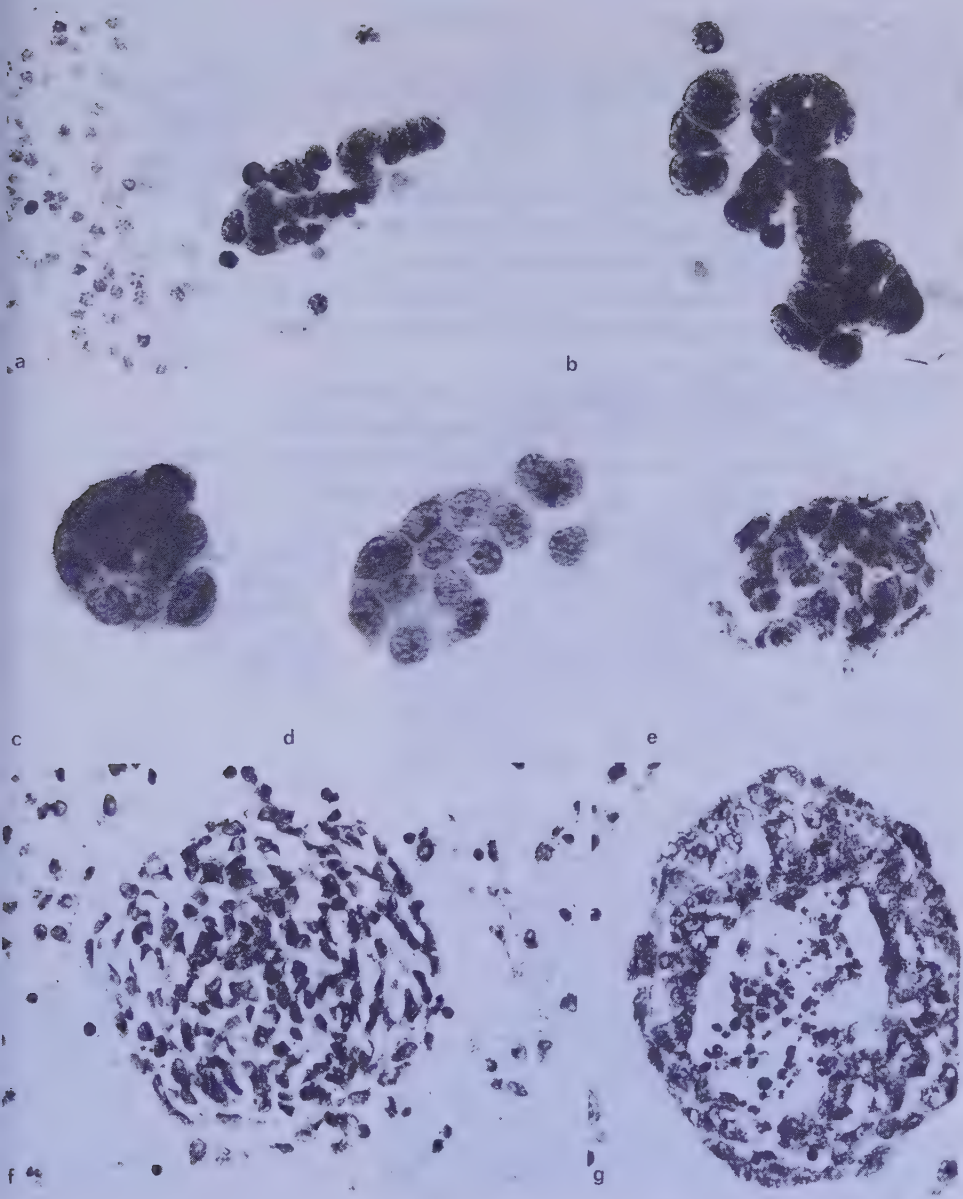

a
b
c
d
e
f
g

Abb. 16 Bronchialcarcinome

a) Mitose bei einem histologisch bestätigten kleinzelligen Bronchialcarcinom im Pleurapunktat eines 60jährigen Patienten. MGG 560x

b) + d) Histologisches Präparat des gleichen Patienten. HE b) 230x d) 90

c) Zapfenförmiger Verband im Pleurapunktat desselben Patienten. MGG 560x

e) Tumorzellen im Pleurapunktat eines 39jährigen Patienten mit histologisch gesichertem kleinzelligen, undifferenzierten Bronchialcarcinom. MGG 560x

f) Histologisches Präparat desselben Falles. Es handelt sich um eine PE aus dem linken Stammbronchus. HE 560x

a

c

f

Abb. 17 Bronchialcarcinome

a) Tumorzellen im Pleurapunktat eines histologisch gesicherten Adenocarcinoms bei einem 80jährigen Patienten. PAP 560x

b) Histologisches Präparat eines 68jährigen Patienten mit Adenocarcinom. Elast. 90x

c) Tumorzellverbände desselben Patienten im Pleurapunktat. PAP 560x

d) Tumorzellen im Sputum eines 72jährigen Patienten. PAP 560x

e) Tumorzellen im Pleurapunktat desselben Patienten. MGG 920x

f) Histologisches Präparat des Adenocarcinoms der Abbildungen b) - c). HE 230x

g) Histologisches Präparat einer Metastase im Mediastinum des Patienten der Abbildungen d) - e). HE 90x

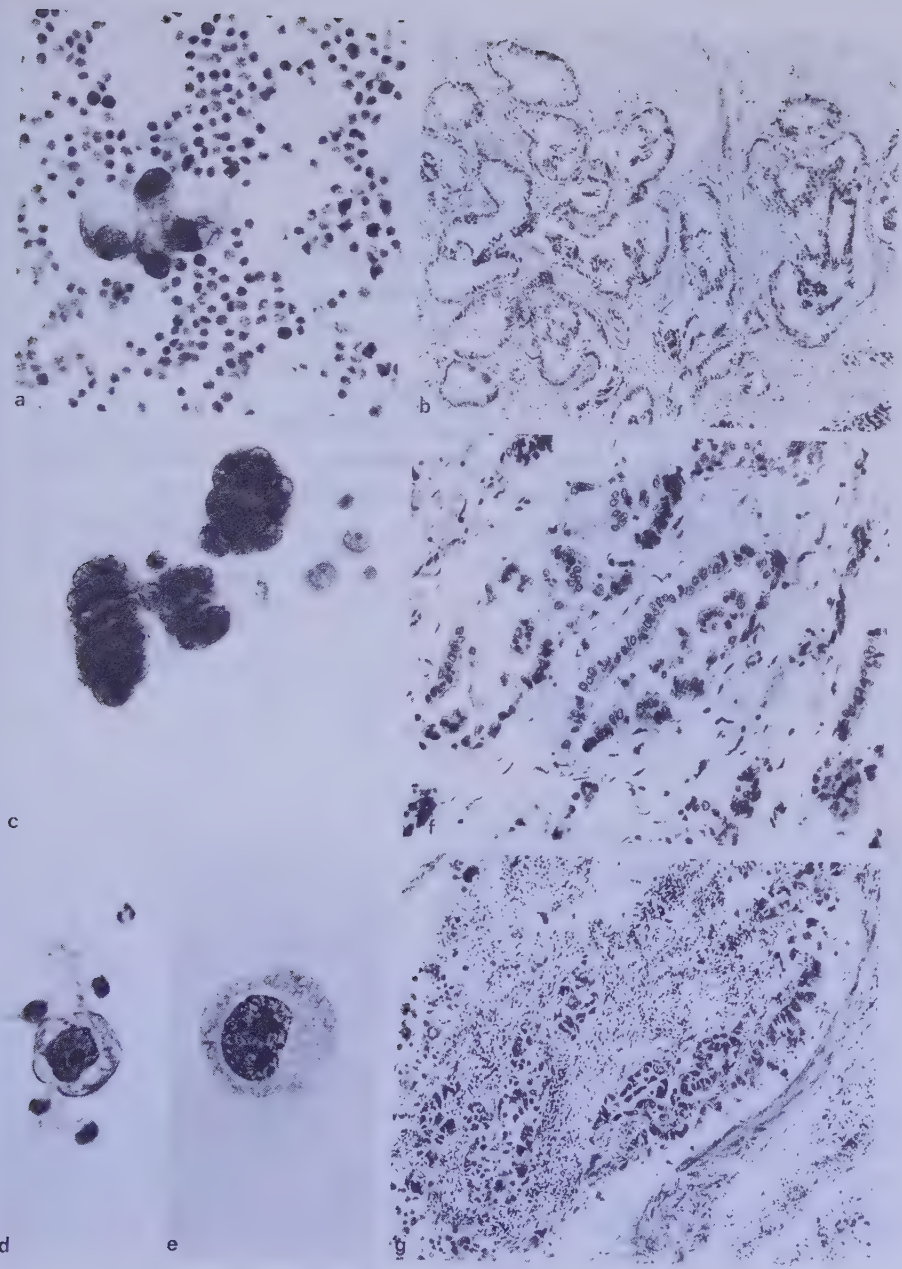

a
b
c
d
e
f
g

Abb. 18 Bronchialcarcinome

a) - c) Stark vergrößerte und teilweise vacuolisierte Zellen im Pleurapunktat einer 78jährigen Patientin. Histologisch gesichertes großzelliges Carcinom. PAP 560x

d) - e) Kugelförmige Verbände im Pleurapunktat eines histologisch gesicherten großzelligen Carcinoms bei einer 41jährigen Patientin. HE 560x u. PAP 560x

f) - g) Histologischer Querschnitt eines Lymphknotens der 41jährigen Patientin. HE 90x u. HE 230x

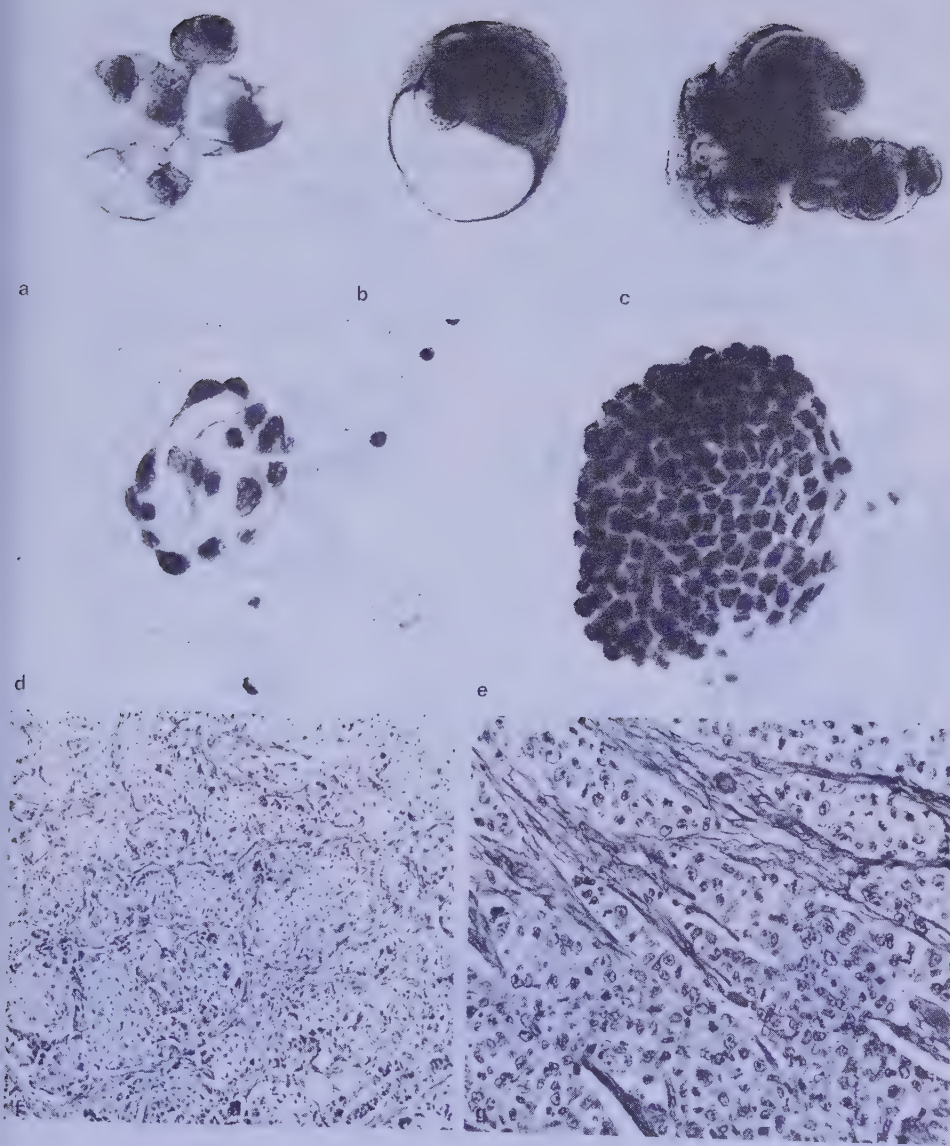
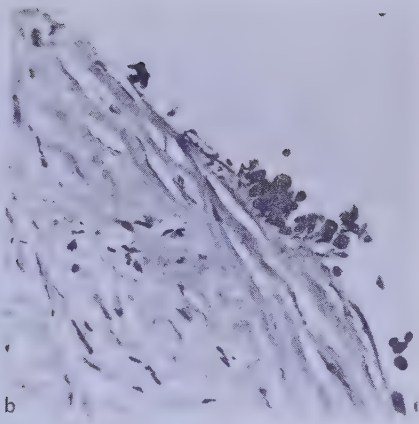

a
b
c
d
e

Abb. 19 Bronchialcarcinom

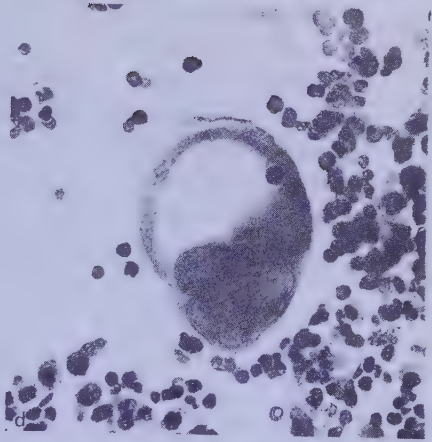
a) - c) Histologische Präparate der Pleura parietalis einer 66jährigen Patientin mit großzelligem Bronchialcarcinom. HE a) 90x, b) + c) 230x

d) - g) Einzelzellen und papillärer Verband im Pleurapunktat derselben Patientin.
d) PAP 560x, e) - g) MGG 560x

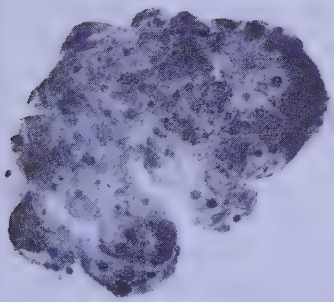
a

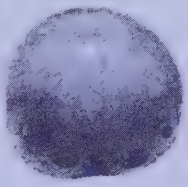


b

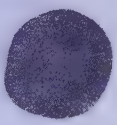


d





f



g

4. Diskussion

Die gemeinsame entwicklungsgeschichtliche Herkunft von Pleura und Peritoneum aus dem Coelom bedingt ähnliche cytologische Verhältnisse und rechtfertigt eine gemeinsame Abhandlung von Carcinomen der Pleura und des Peritoneums.

Es wurden 193 Fälle untersucht, die durch die drei großen Gruppen der Mammacarcinome, Ovarialcarcinome und Bronchialcarcinome bedingt waren. Die Manifestation der Tumorzellen in Pleuraergüssen oder Ascites ist erwartungsgemäß unterschiedlich in Abhängigkeit vom Primärtumor mit einem deutlichen Überwiegen der Mamma- und Bronchialcarcinome im Pleurapunktat und der Ovarialcarcinome im Ascites. Allerdings manifestieren sich knapp 20 % der Ovarialcarcinome zuerst im Pleuraerguß und 10 % der Mammacarcinome im Ascites. Bei 5 % der Fälle war die Zuordnung nicht möglich, da beide Tumoren gleichzeitig vorlagen. Die Abweichung bei den Bronchialcarcinomen beträgt nur 3 % primär positiver Fälle im Ascites.

Wie unklar die Lage, hervorgerufen durch die Vielfalt von Wuchsformen der Tumorzellen in Ergüssen ist, zeigt sich sehr deutlich an der Fülle der beschriebenen Ausdrücke, die in der Literatur für die Tumorzellverbände verwandt werden (Tab. VI). Einige sind klar gegeneinander abgegrenzt, sehr viele allerdings überschneiden sich. Im Deutschen verfügen wir nicht über ein Wort wie "cluster", das laut Oxford-Dictionary sowohl Verband als auch zufällige Anhäufung bezeichnet und somit nicht zur Unterscheidung zwingt. Die Problematik der Einteilung der Wuchsformen spiegelt sich in diesem Sprachgewirr wieder.

Betrachtet man die Gruppe der Ovarialcarcinome, so stellt man fest, daß hier eine starke Verbandsbildung vorliegt. Diese Verbände zeigen ein sehr unterschiedliches Bild, erscheinen jedoch in der Hauptsache zapfenförmig-papillär, wie dieses auch von HAAM (1977) beschrieben wurde.

Die Einzelzellen nehmen von den differenzierten zu den undifferenzierten Formen leicht zu. Parallel dazu verläuft die Zunahme der betonten Nucleolen. Psammomkörper finden sich dagegen ausschließlich bei Adeno- und papillären Carcinomen, wie es auch bei KOSS (1977) beschrieben ist.

Vergleicht man damit die Mammacarcinome, so ergibt die cytologische Auswertung ebenfalls in allen vier Gruppen eine starke Verbandsbildung; die besonders interessante sogenannte Tandem- oder Indian-file-Anordnung findet sich bei allen Hauptgruppen in gleicher Häufigkeit. Daß diese kennzeichnend für den Brustkrebs sind (KOSS 1977), können wir jedoch nicht bestätigen. Die am ehesten typische Wuchsform für das Mammacarcinom sind die bekannten großen, kugeligen Verbände aus monomorphen Zellen, die schon ASHTON et al. (1975) in 58 % ihrer 48 Fälle beschrieben hatten. Sie liegen gelegentlich als einzige Wuchsform vor. Den Hinweis dieser Autoren, daß kleine Einzelzellen charakteristisch für das lobuläre Carcinom seien, konnten wir nicht überprüfen, da in keiner der histologischen Diagnosen ein lobuläres Carcinom gesichert worden war. Die bei HAAM (1977) beschriebene Häufigkeit von Einzelzellen oder kleineren Reihen bei scirrhösem Carcinom können wir ebenfalls nicht bestätigen, da nach unseren Untersuchungen bei diesem Tumortyp die Verbände überwiegen. Die Häufigkeit der Einzelzellen schwankt stark und scheint beim undifferenzierten Carcinom am höchsten zu sein. Diese Zunahme ist jedoch nicht signifikant. Dasselbe gilt auch für die Vergrößerung der Nucleolen. Diese Befunde entsprechen nicht den Erwartungen, die von festen Tumoren hergeleitet und dort für das Grading eingesetzt werden.

Bei Bronchialcarcinomen fehlten Zellverbände lediglich bei einem der sechs großzelligen, undifferenzierten Carcinome. Aber Einzelzellen waren insgesamt bei diesem Typ mit einem Drittel der Fälle überraschend gering vertreten, und das im Gegensatz zu den Plattenepithel- oder Adenocarcinomen. Die dem Oat-Cell-Carcinom zugeordneten

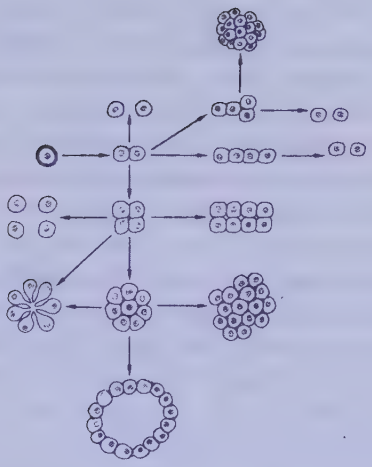
kettenförmigen Verbände (KOSS 1977) finden sich tatsächlich bei einer großen Anzahl der kleinzelligen Carcinome, daneben aber auch in gleichem Umfang bei den Adenocarcinomen. Die Vacuolenbildung ist natürlich am ausgeprägtesten bei den Adenocarcinomen, wie dieses auch von TAKAHASHI (1981) beschrieben wurde.

Ein Beispiel für die begrenzte Aussagekraft des Gradings bei Ergüssen ist der Fall eines 65jährigen Mannes, dessen Pleurapunktat über zwei Jahre undifferenzierte Tumorzellen enthielt. Klinisch und histologisch wurde aber erst gegen Ende des zweiten Jahres die Diagnose eines großzelligen Bronchialcarcinoms gestellt.

Betrachtet man demgegenüber einmal im Schema (Abb. 20), welche Entwicklungsmöglichkeiten Tumorzellen in Ergüssen überhaupt haben, so ist ein entscheidender Faktor ihr Zusammenhalt, insbesondere die Haltbarkeit der Desmosomen (HUTH u. PFITZER 1973). Bereits vom zweizelligen Stadium an können die Verbände jederzeit wieder in Einzelzellen zerfallen. Die Wuchsform dürfte entscheidend davon bestimmt werden, ob und wie die mitotischen Teilungsspindeln orientiert sind, ob also Zellreihen entstehen, oder ob ihre Ausrichtung wechselt bzw. zufällig ist. Je nachdem entstehen Ketten oder ungeordnete Häufungen bzw. papilläre Verbände oder Hohlkugeln als weitere Möglichkeiten. Welche Faktoren die Spindelausrichtung neben dem vorhandenen Raum in der Zelle beeinflussen, ist unbekannt. Die Vielfalt der Wuchsformen dürfte vermutlich vorwiegend von lokalen Bedingungen verursacht sein, welche die uns bekannten histogenetischen Charakteristika überlagern.

Zusammenfassend läßt sich also keine faßbare Relation zwischen histologischem Typ und cytologischer Manifestation der Tumorzellen erkennen und erst recht kein einheitlicher Wuchstyp für einen bestimmten Primärtumor. Darüber hinaus läßt sich auch kein Überwiegen der Einzelzellen bei undifferenzierten Formen feststellen. Ausgerechnet die scirrhösen Carcinome zeigen einen vergleichsweise geringen Anteil.

Abb. 20 Mögliche Wuchsformen von Tumorzellen in Ergüssen.



In Ergüssen herrschen wesentlich andere Bedingungen als in festen Tumoren. Vermutlich ist dies die Folge des Milieus, das einer Schüttelkultur von Zellen entspricht. Die dabei variierenden Faktoren sind jedoch noch weitgehend unbekannt.

Die Vielfalt der Wuchsformen von Tumorzellen in Ergüssen übt auf jeden morphologisch Interessierten und erst recht auf jeden, der mit dieser Methode arbeitet, eine große Faszination aus. Die Grundlage der cytodiagnostischen Arbeit ist dabei durch die Ordnung gegeben, die auf Grund unterschiedlicher Prinzipien in diese Formenfülle eingeführt wurde. Gelegentlich stößt man dabei allerdings an Grenzen, und zwar dann, wenn sich kein Sinn mehr mit den Verschiedenheiten korrelieren läßt. Der große deutsche Botaniker Karl von Goebel hat diese Erkenntnis für ein ganz anderes biologisches Objekt einmal auf eine einprägsame kurze Formel gebracht. Es handelte sich damals um die Formen der Blätter, für welche häufig eine Anpassung an die Umweltbedingungen belegbar ist. Die lapidare Formel lautet: Es gibt mehr Blattformen als Umweltbedingungen, d.h. nicht jeder biologischen Form muß ein Zweck entsprechen bzw. es gibt Erscheinungsformen ohne Bedeutung. Greift man willkürlich einzelne beziehungsreich erscheinende Formen heraus, so kommt unter Umständen eine täuschende Interpretation zustande, die dann allerdings nicht tragfähig sein wird. Die Wuchsformen von Tumorzellen in Ergüssen sind gelegentlich Beispiele für eine derartige Überstrapazierung von Ordnungsprinzipien. Hierzu gehört zumindest teilweise der Versuch, die Primärtumoren aus den Wuchsformen zu erschließen. Ihre Entstehung scheint von den lokalen Bedingungen entscheidend beeinflußt zu werden, vielleicht stärker als von den histogenetischen Anlagen. Dies würde erklären, warum die immer wieder feststellbare Vielfalt sich einer sinnvollen Systematik bislang entzieht.

5. Zusammenfassung

Aus den Jahren 1978 bis 1980 wurden die Präparate von 193 Patienten untersucht, bei denen Tumorzellen gefunden wurden, welche durch drei große Gruppen, nämlich der Mammacarcinome, Bronchialcarcinome und Ovarialcarcinome bedingt waren.

Von insgesamt 350 tumorösen Ergüssen entfielen 73 (21 %) auf das Mammacarcinom, 67 (17 %) waren dem Bronchialcarcinom zuzuordnen und 53 (15 %) gingen auf einen Primärtumor im Ovar zurück.

Beim Mammacarcinom wurden Tumorzellen am häufigsten im Pleuraerguß gefunden, ebenso waren Tumorzellen von Bronchialcarcinomen am meisten im Pleuraerguß zu sehen, während beim Ovarialcarcinom der Ascites die häufigste Ergußform war. Als wichtiges Ergebnis ist zu erwähnen, daß sich knapp 20 % der Ovarialcarcinome zuerst im Pleuraerguß und 10 % der Mammacarcinome im Ascites manifestierten.

Beim Mammacarcinom fanden sich charakteristische kugelige Zellverbände, die meist sehr groß und oft nur in geringer Anzahl vorhanden waren. Andere Fälle zeigten kleinere Ketten, die sich in vielen Fällen lockerten und in Einzelzellen zerfielen.

Die Zellverbände des Bronchialcarcinoms stellten sich entweder zapfenförmig, so besonders beim Plattenepithelcarcinom, papillär oder kugelig dar. Auffallend war, daß die Anzahl der kettenförmigen Verbände bei diesem Tumortyp am häufigsten auftrat, jedoch etwa gleich häufig beim kleinzelligen und beim Adenocarcinom. Einzelzellen waren bei dem großzelligen Carcinom überraschend gering vertreten.

Das Ovarialcarcinom zeigte die unterschiedlichsten Verbände. Vacuolen fanden sich im Gegensatz zum Bronchialcarcinom und Mammacarcinom häufiger. Psammomkörper traten nur bei 23 % der differenzierten Tumorarten, also bei Adenocarcinomen und bei papillären Carcinomen auf.

Für die Entstehung der einzelnen Zellbilder in Ergüssen dürften als Kriterien von Bedeutung sein:

Der Zusammenhalt der Zellen.
Die Wuchsformen, die entscheidend davon beeinflußt werden dürften, ob und wie die mitotischen Teilungsspindeln orientiert sind, ob also Zellreihen oder Hohlkugeln entstehen, oder ob ihre Ausrichtung wechselt bzw. zufällig ist und zu Zellhaufen führt.

6. Literaturverzeichnis

Ashton, P.R., Hollingworth, A.S., Johnston, W.W.
The Cytopathology of Metastatic Breast Cancer
Acta Cytologica 19, 1-6 (1975)

Danner, D.E., Gmelich, J.T.
A comparative study of tumor cells from metastatic carcinoma of the breast in effusions
Acta Cytologica 19, 509-518 (1975)

Haam von, E.
Cytology of Transudates and Exudates
S. Karger, Basel, 20-53, 74-108 (1977)

Huth, F., Pfitzer, P.
Elektron microscopy in cytological diagnosis of effusions
Verh. Dtsch. Ges. Path. 57, 275-279 (1973)

Hellström, H.R., Fisher, E.R.
Giant cell carcinoma of lung
Cancer 16, 1080-1099 (1963)

Koss, L.G.
Diagnostic Cytology and its Histopathology Bases
Third edition, J.B. Lippincott, Philadelphia, 878-967 (1977)

Nash, A.D., Stout, A.P.
Giant cell carcinoma of the lung
Cancer 11, 369-376 (1958)

Pfitzer, P., Winkelmann, M.
Blind Pleural Biopsy in Combination with Cytology of Pleural Effusions
Acta Cytologica Vol. 25, 373-376 (Juli/Aug. 1981)

Pfitzer, P.
Exfoliative Cytology of effusions
Verh. Dtsch. Ges. Path. 57, 96-108 (1973)

Salhadin, A., Nasiell, M., Nasiell, K., Silfversward, C., Hjerpe, A., Wadas, A.M., Enstad, I.
The unique cytologic picture of oat cell carcinoma in effusions
Acta Cytologica 20, 298-302 (1976)

Spriggs, A.I., Boddington, M.M.
The Cytology of Effusions in the pleural, pericardial and peritoneal Cavities
Heinemann, London, 1-20 (1957)

Takahashi, M.
Color Atlas of Cancer Cytology
Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 3-8, 32-37, 66.73, 243-334, 409-458 (1981)

Watts, K.C.
The Importance of Cytologic Techniques in the Cytodiagnosis of Malignancy in serous Effusions
Cmiac Forum, Volumi VIII, Number 1, 1-5 (1982)

Yamada, S., Takeda, T., Matsumoto, K.
Prognostic Analysis of Malignant Pleural and Peritoneal Effusions
Cancer 51, 136-140 (1983)

Material:	Ovarial-Ca	Mamma-Ca	Bronchial-Ca
N	53	73	67
Ascites (A)	36 (68 %)	11 (15 %)	2 (3 %)
Pleuraerguß (P)	10 (19 %)	58 (79 %)	64 (95,5 %)
P + A	7 (13 %)	4 (5 %)	-
A + Pericarderguß	-	-	1 (1,5 %)

Tab. I: Lokalisation der Carcinomatose von Ovarial-, Mamma- und Bronchial-Carcinomen

	Papilläres Ca	Adeno-Ca	mäßig/wenig differenziertes Ca	ohne Angaben
N	14 (26 %)	17 (32 %)	10 (19 %)	12 (23 %)
Verbände	14 (100 %)	15 (88 %)	9 (90 %)	
Einzelzellen	8 (57 %)	13 (76 %)	10 (100 %)	
Betonte Nukleolen	4 (28 %)	6 (35 %)	6 (60 %)	
Vakuolen	9 (64 %)	15 (88 %)	7 (70 %)	
Mitosen	4 (28 %)	-	4 (40 %)	
Psammomkörper	3 (21 %)	4 (24 %)	-	

Tab. II: Histologische Diagnose und cytologische Charakteristika in den Ergüssen von 53 Ovarial-Carcinomen

	Adeno-Ca	Scirrhöses Ca	Gallert-Ca	undifferenziertes Ca
N	19 (26 %)	11 (15 %)	2 (3 %)	41 (56 %)
Verbände	17 (89 %)	9 (82 %)	2 (100 %)	35 (85 %)
Ketten	4 (21 %)	2 (18 %)	-	8 (20 %)
Einzelzellen	11 (58 %)	3 (38 %)	1 (50 %)	25 (62 %)
Betonte Nukleolen	7 (37 %)	1 (13 %)	2 (100 %)	8 (20 %)
Vakuolen	3 (16 %)	-	1 (50 %)	-
Mitosen	2 (10 %)	-	-	2 (5 %)

Tab. III: Histologische Diagnose und cytologische Charakteristika in den Ergüssen von 73 Mamma-Carcinomen

	Platten-epithel-Ca	Kleinzelliges Ca	Adeno-Ca	Großzelliges Ca	ohne Angaben
N	7 (10 %)	18 (27 %)	14 (21 %)	6 (9 %)	22 (32 %)
Verbände	7 (100 %)	18 (100 %)	14 (100 %)	5 (83 %)	
Ketten	1 (14 %)	13 (72 %)	12 (85 %)	2 (33 %)	
Einzelzellen	7 (100 %)	10 (55 %)	12 (85 %)	2 (33 %)	
Betonte Nukleolen	5 (70 %)	1 (6 %)	2 (14 %)	2 (33 %)	
Vakuolen	3 (42 %)	3 (17 %)	10 (71 %)	3 (50 %)	

Tab. IV: Histologische Diagnose und cytologische Charakteristika in den Ergüssen von 76 Bronchial-Carcinomen

Ovarialcarcinom

Histologische Diagnose:	N	papillär	kugelig	zapfenf.	zapf. + papill.	kug. + zapf.	kettenf.	verschiedene Wuchsformen
Papilläres Ca	14	2	4	2	4	1	1	1
Adeno-Ca	17	4	-		6	1	1	-
mäßig bzw. wenig diff. Ca	10	1	1		3	1	-	3
		7	5	2	13	3	2	4

Mammacarcinom

Histologische Diagnose:	N	papillär	kugelig	zapfig	kug./pap.	zapf./pap.	kug./zapf.	kug./zapf. pap.	kettenf.
Adeno-Ca	19	4	9	2	1	1	-	-	4
Adeno-Ca mit scirrhöser Komp.	3	-	2	-	-	-	-	-	1
Scirrhöses Ca	8	-	3	1	-	-	2	1	1
medulläres Ca	1	-	-	-	-	-	-	1	-
Gallert-Ca	2	-	-	-	1	-	1	-	-
		4	14	3	2	1	3	2	6

Bronchialcarcinom

Histologische Diagnose:	N	papillär	kugelig	zapfig	kug./pap.	zapf./pap.	kug./zapf.	kettenf.
Plattenepithel-Ca	7	-	-	3	-	-	1	1
kleinzelliges Ca	18	2	5	1	-	1	2	13
Adeno-Ca	14	3	2	1	2	3	1	12
großzelliges Ca	6	2	3	-	-	-	-	2
		7	10	5	2	4	4	28

Tab. V: Zellverbände in Ergüssen

Acinus	Morula
Aggregat	Nester
Blastula	Papillary group
Cellball	Proliferative spheres
Cluster	Rosette
Einzelzellen	Scalloped group
Gruppe	Tandem
Indian file	Verband
Kette	Verklumpung
Kugel	Zellkomplex

Tab. VI: In der Literatur verwandte Ausdrücke für Tumorzellverbände

Lebenslauf

Am 3.10.1935 wurde ich als zweites von drei Kindern des Kaufmanns Heinrich Schmitz und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Gratzfeld, in Duisburg geboren.

Von 1943 bis 1951 besuchte ich acht Klassen der Volksschule in Mülheim/Ruhr. Anschließend absolvierte ich eine einjährige Handelsschule.

1952 begann ich eine Lehre als Einzelhandelskaufmann bei der Fa. Horten AG in Duisburg. Sie endete am 31.3.1955. Am 20.5.1955 machte ich mich als Einzelhandelskaufmann selbständig. Ich betrieb meine Geschäfte bis 1969.

Danach war ich zunächst Hausfrau.

Von 1973 bis 1976 besuchte ich das Abendgymnasium der Stadt Dortmund, wo ich im Dezember 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem Sommersemester 1977 studiere ich an der Universität Düsseldorf Medizin. Im August 1979 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im August 1980 folgte der erste Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, und im August 1982 bestand ich den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung.

Anschließend arbeitete ich ein Semester lang an meiner Dissertation.

Im April 1983 begann ich das Praktische Jahr und beendete mein Studium mit dem Bestehen des dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung im Mai 1984.

Ich bin verheiratet und Mutter von vier Kindern im Alter von 13 bis 25 Jahren.

Herrn Prof. Dr. Dr. Pfitzer möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die stetige Unterstützung bei der Erarbeitung danken.

Auch den Mitarbeitern des Instituts für Cytopathologie sei an dieser Stelle für ihre Hilfsbereitschaft gedankt.